

УДК 615.035.1:615.322

Федорова Юлия Сергеевна

кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии,
Кемеровский государственный медицинский университет Министерства
здравоохранения Российской Федерации
pavellevap@inbox.ru

Кульпин Павел Валерьевич

младший научный сотрудник лаборатории фитофармакологии
и специального питания,
Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга» Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
pavellevap@inbox.ru

Суслов Николай Иннокентьевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией
фитофармакологии и специального питания,
Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной
медицины имени Е.Д. Гольдберга» Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук»
профессор кафедры фундаментальной психологии и поведенческой медицины
федерального государственного образовательного учреждения высшего
образования «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
pavellevap@inbox.ru

Денисова Светлана Викторовна

кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедры фармакологии,
Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
fedorova_yuliya_sergeevna@mail.ru

Yulia S. Fedorova

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of
Pharmaceutical and general chemistry of the Kemerovo State Medical University
pavellevap@inbox.ru

Pavel V. Kulpin

junior researcher, Laboratory of phytopharmacology and special nutrition of the
«Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine» of the
Federal State Budgetary Institution «Tomsk National Research Medical Center of the
Russian Academy of Sciences»
pavellevap@inbox.ru

Nikolay I. Suslov

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of phytopharmacology and special nutrition of the «Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine» of the Federal State Budgetary Institution «Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences», Tomsk, Russia; Professor of the Department of Fundamental Psychology and Behavioral Medicine Siberian State Medical University

pavellevap@inbox.ru

Svetlana V. Denisova

Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology of the Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

fedorova_yuliya_sergeevna@mail.ru

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТОВ GARCINIA MANGOSTANA L. И HEDYSARUM ALPIUM L. НА ФОРМИРОВАНИЕ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА АКТИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ

INFLUENCE OF EXTRACTS OF GARCINIA MANGOSTANA L. AND HEDYSARUM ALPIUM L. ON THE FORMATION OF THE CONDITIONAL REFLEX OF AN ACTIVE AVOIDANCE

***Аннотация.** В результате проведенного исследования показано, что способность формирования условного рефлекса активного избегания у крыс на фоне введения экстракта травы Hedysarum alpinum L. выше, чем в контрольной группе, но при этом наблюдалось отсутствие запоминания выработанного рефлекса, что возможно обусловлено нарушением процессов долговременной памяти. У крыс на фоне введения 60%-ого спиртового экстракта перикарпия Garcinia mangostana L. способность формирования условного рефлекса активного избегания значительно ниже, чем в контрольной группе, что позволяет предположить возможное наличие нейролептического действия данного экстракта.*

***Ключевые слова:** Hedysarum alpinum L., Garcinia mangostana L., условный рефлекс активного избегания, нейролептическое действие.*

***Annotation.** As a result of the study, it was shown that the ability to form a conditioned active avoidance reflex in rats against the background of the administration of the Hedysarum alpinum L. herb extract is higher than in the control group, but there was a lack of memory of the developed reflex, which may be due to a violation of long-term memory processes. In rats, against the background of the administration of a 60% alcoholic extract of Garcinia mangostana L. pericarp. The ability to form a conditioned active avoidance reflex is significantly lower than in the control group, which suggests the possible antipsychotic effect of this extract.*

***Key words:** Hedysarum alpinum L., Garcinia mangostana L., conditioned reflex of active avoidance, antipsychotic effect.*

Введение.

В современном мире неблагоприятные экологические условия вместе со сложной социальной обстановкой зачастую приводят к росту числа нервно-психических расстройств, и, как следствие, к увеличению применения препаратов нейротропного действия, таких как анксиолитики, нейролептики и психостимуляторы. При этом эффективность терапии данной группы заболеваний нередко остается недостаточной. Актуальность поиска новых психотропных лекарственных веществ обусловлена современными тенденциями к обеспечению высокого качества жизни пациентов при терапевтическом воздействии. В соответствии с нейробиологической радикальной теорией, предложенной С. Koch, психотропные препараты должны быть безопасными, высокоэффективными и при этом не оказывать негативного влияния на психомоторные и когнитивные функции, не вызывать физическую или психологическую зависимость и синдром отмены, а также не должен обладать токсичностью и взаимодействием с веществами, угнетающими ЦНС [14].

В настоящее время в мировой практике отсутствуют синтетические и полусинтетические лекарственные психотропные препараты, полностью отвечающие вышеперечисленным требованиям, поэтому весьма актуальным является поиск данной группы веществ среди растительных средств. Препараты из растительного лекарственного сырья, как правило, обладают достаточной широтой и мягкостью терапевтического действия, а также слабовыраженными побочными эффектами и практически не имеют противопоказаний [5; 15]. Источниками такого растительного сырья могут служить *Garcinia mangostana* L. и *Hedysarum alpinum* L.. По данным [6; 9; 13] у экстракта травы *Hedysarum alpinum* L. обнаружено возможное нейролептическое действие, экстракт перикарпия *Garcinia mangostana* L. так же обладает рядом психотропных свойств [11].

Однако следует отметить, что фармакологические свойства экстрактов данных растений изучены недостаточно, в отличие от их химического состава [2; 3; 4; 7; 8; 10; 12].

Материалы и методы.

Объектами исследования являлись высушенные 60%-ные спиртовые экстракты растительного сырья - перикарпия *Garcinia mangostana* L. и травы *Hedysarum alpinum* L. Фармакологические исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар. Исследуемые образцы вводили животным внутрижелудочно в дозе 200 мг/кг массы тела животного, предварительно растворив их в 2-ух мл воды очищенной. Контрольная группа получала по 2 мл воды очищенной. В качестве препарата сравнения был выбран галоперидол в дозе 2 мг/кг массы тела животного, предварительно растворенного в 2-ух мл воды очищенной. Введение осуществляли в течении 5 дней.

Формирование условного рефлекса активного избегания (УРАИ) производилось в условиях челночной камеры, состоящей из двух отсеков. Условный рефлекс у животных вырабатывали в течение 2-ух дней: первая серия – 50 предъявлений, вторая серия (через сутки) – 20 побезжек. В качестве

условного раздражителя использовался свет и звуковой сигнал, через 10 секунд (время задержки подкрепления) после звукового сигнала в той половине, где находилась крыса, включали безусловный раздражитель – импульсный электрический ток с частотой 5 импульсов в секунду, амплитудой 20-45V, незначительно превышающей по величине пороговую. «Правильной» реакция считалась в том случае, если до истечения 10 секунд после звукового сигнала крыса уходила в безопасный отсек камеры. Критерием наличия рефлекса считалось девять из десяти последовательных правильных реакций на условный сигнал. Дополнительно оценивались межстимульные побежки (переход в другой отсек до подачи звукового условного сигнала) [1].

Результаты и их обсуждение.

При исследовании поведения животных в условиях эксперимента у контрольных крыс уже к 25-ой побежке отмечалось значительное улучшение рефлекса, а к 37-ой был достигнут критерий его выработки. Рефлекс в полной мере сохранился на следующий день (рис.1 а).

При применении галоперидола животные не избегали электроболевого раздражителя и наблюдалось увеличение латентности времени перехода в темный отсек (рис. 1 б). У животных, на фоне введения 60%-ого спиртового экстракта перикарпия *Garcinia mangostana* L., способность к выработке условного рефлекса активного избегания была существенно меньше, чем в группе животных, получавших воду. В ходе эксперимента, было выяснено, что животные не избегали электрического воздействия и переходили в безопасный отсек сразу же после воздействия током. При этом очевидно страдала функция предвидения подкрепления (рис. 1 в). После введения 60%-ого спиртового экстракта травы *Hedysarum alpinum* L. в первый день было отмечено достижение критерия выработки УРАИ, при этом рефлекс вырабатывался гораздо лучше, чем в контрольной группе. На втором этапе выработки рефлекса, его запоминания, однако, не происходит (рис. 1 г).

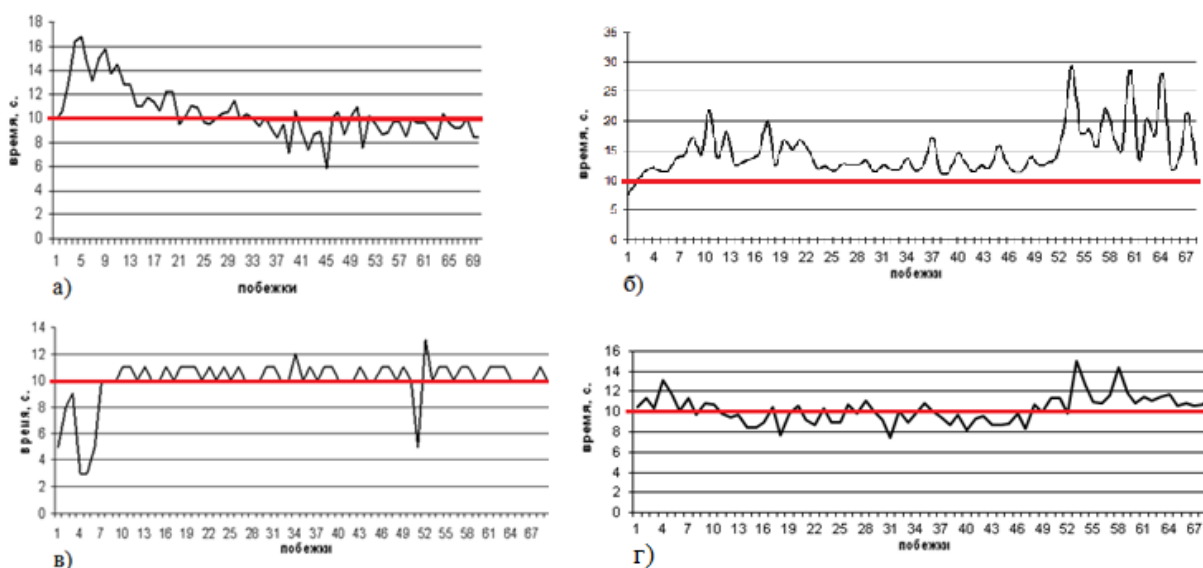


Рис. 1 - Выработка условного рефлекса активного избегания

а) интактная контрольная группа; б) группа на фоне галоперидола; в) группа на фоне экстракта перикарпия *Garcinia mangostana* L.; г) группа на фоне экстракта травы *Hedysarum alpinum* L..

У крыс подопытных групп на фоне экстрактов было отмечено достоверное повышение количества межсигнальных реакций, а на фоне галоперидола, напротив, было отмечено достоверное снижение межсигнальных побегок. (рис. 2).

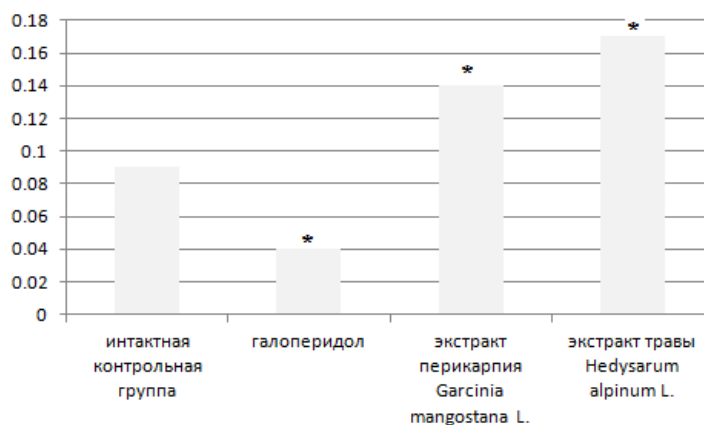


Рис. 2 - Межсигнальные побегок

Результаты проведенного теста выявили, что снижение активности в системе достижения цели при действии 60%-ого спиртового экстракта *Garcinia mangostana* L., сопровождается снижением уровня невротического сопротивления. Данные эффекты, возможно, связаны с тем, что спиртовой экстракт *Garcinia mangostana* L. блокирует постсинаптические рецепторы и тем самым нарушает дофаминергическую передачу нервных импульсов в различных отделах центральной нервной системы.

Отсутствие запоминания выработанного рефлекса у животных на фоне 60%-ого спиртового экстракта травы *Hedysarum alpinum* L. обусловлено, возможно, за счет отрицательного влияния на процессы долговременной памяти.

Вывод.

Таким образом, результаты исследования по выработке УРАИ у крыс на фоне введения 60%-ого спиртового экстракта перикарпия *Garcinia mangostana* L. показали, что способность к выработке условного рефлекса активного избегания была значительно ниже, чем в контрольной группе, что позволяет предположить возможное наличие нейролептического действия данного экстракта. У животных на фоне экстракта травы *Hedysarum alpinum* L., напротив, наблюдалось увеличение выработки условного рефлекса активного избегания в сравнении с контрольной группой, но при этом отсутствовало запоминание выработанного рефлекса, что возможно обусловлено нарушением процессов долговременной памяти.

Литература:

1. Островская, Р.У. Методические рекомендации по изучению нейролептической активности лекарственных средств / Р.У. Островская, К.С. Раевский, Т.А. Воронина, Т.Л. Гарибова, Г.И. Ковалев, В.С. Кудрин, В.Б.

Наркевич, П.М. Клодт // Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М., Гриф и К., 2012. С. 251-263.

2. Кузнецов П.В., Сухих А.С., Федорова Ю.С. К проблеме стандартизации качества некоторых фитопрепаратов из различных видов копеечника // Вестник Российской академии естественных наук. Западно-Сибирское отделение. 2009. № 11. С. 185.

3. Кузнецов П.В., Федорова Ю.С. Полимерные адсорбенты аффинного типа в исследовании физиологически активных веществ. XXVII. к феномену хроматографического разделения фитопрепаратов копеечника забытого на сефадексе LH-20 и его химически модифицированном аналоге // Ползуновский вестник. 2009. № 3. С. 338-339.

4. Кульпин П.В., Федорова Ю.С. Современные перспективы в химико-фармацевтическом исследовании биологически активных веществ растения *Garcinia mangostana* L. // Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. Т. 1. № 1. С. 85-92.

5. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Зюзьков Г.Н., Жданов В.В., Федорова Ю.С., Кульпин П.В., Шапошников К.В. Коррекция холинергических нарушений мнестических процессов дитерпеновым алкалоидом зонгорином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018. Т. 165. № 1. С. 15-19.

6. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С., Карелина О.А., Герасимова Р.Н. Сравнительная оценка антибактериальной активности фитопрепаратов из некоторых видов растений рода *Hedysarum* (сем. *fabaceae*) // Фундаментальные исследования. 2011. № 3. С. 210-214.

7. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С., Минаев К.М. К феномену сравнительного изучения методом ВЭЖХ некоторых типов биологически активных веществ в фитопрепаратах копеечников *H. neglectum*, *H. theipum*, *H. alpinum* // Ползуновский вестник. 2010. № 3. С. 215-217.

8. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Особенности хроматографирования фракций фитопрепарата из копеечника забытого на полисахаридном адсорбенте сефароза CL-4B // Медицина в Кузбассе. 2009. № 7. С. 72.

9. Федорова Ю.С., Сухих А.С., Кузнецов П.В. Способ получения фитопрепаратов из некоторых видов копеечника (копеечник чайный - *Hedysarum theipum*, копеечник забытый - *Hedysarum neglectum*) // Патент на изобретение RUS 2402344 04.06.2009.

10. Федорова Ю.С., Кузнецов П.В., Сухих А.С. Сравнительный анализ методом газожидкостной масс-спектрометрии летучих компонентов фитопрепаратов из трех видов копеечника (*H. neglectum*, *H. theipum*, *H. alpinum*) // Ползуновский вестник. 2010. № 3. С. 213-215.

11. Федорова Ю.С., Кульпин П.В. Исследование водно-спиртового извлечения перикарпия плодов *Garcinia mangostana* L. методом

газожидкостной масс-спектрометрии // Медицина в Кузбассе. 2015. Т. 14. № 4. С. 76-78.

12. Федорова Ю.С. Сравнительное фитохимическое исследование некоторых видов растений рода *Hedysarum* // Автореферат дис.. кандидата фармацевтических наук: 14.04.02. Самара. 2011. 23 с.

13. Федорова Ю.С., Суслов Н.И., Шапошников К.В., Кульпин П.В. Изучение нейронсифармакологических эффектов экстракта *Hedysarum alpium* L. // Национальное здоровье. 2019. № 3. С. 66-74.

14. Koch C.A *The Quest for Consciousness: A Neurobiological Approach*// Englewood: Roberts & Company Publishers, 2004. 429 p.

15. Nesterova Y.V., Povet'eva T.N., Suslov N.I., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Kul'pin P.V., Shaposhnikov K.V., Fedorova Y.S. Correction of cholinergic abnormalities in mnestic processes with diterpene alkaloid songorine // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018. T. 165. № 1. С. 10-13.

Literature:

1. Ostrovskaya, R.U. *Methodical Recommendations for the Study of Neuroleptic Activity of Medicines*/R.U. Ostrovskaya, K.S. Raevsky, T.A. Voronina, T.L. Garibova, G.I. Kovalev, V.S. Kudrin, V.B. Narkevich, P.M. Klodlyn/Management. Part one. M., Grife and K., 2012. Page 251-263.

2. Kuznetsov P.V., Dry A.S., Fedorov Y.S. To the problem of standardization of quality of some phytopreparations from various types of kopeichery//*Journal of the Russian Academy of Natural Sciences. West Siberian office*. 2009. № 11. Page 185.

3. Kuznetsov P.V., Fedorov Y.S. Polymer adsorbents of affinity type in the study of physiologically active substances. XXVII. To the phenomenon of chromatographic separation of phytopreparations of the LH-20 forgotten on Sephadex and its chemically modified analogue//*Slunovsky Gazette*. 2009. № 3. Page 338-339.

4. Kulpin P.V., Fedorov Y.S. Modern prospects in the chemical-pharmaceutical study of biologically active substances of the plant *Garcinia mangostana* L.//*Fundamental and clinical medicine*. 2016. T. 1. No. 1. Page 85-92.

5. Nesterova Yu.V., Povetyeva T.N., Suslov N.I., Zuzkov G.N., Zhdanov V.V., Fedorov Y.S., Kulpin P.V., Shaposhnikov K.V. Correction of cholinergic disorders of mnetic processes by Zonergoidom/Alkerpen medicine/ 2018. T. 165. No. 1. Page 15-19.

6. Fedorov Y.S., Kuznetsov P.V., Dry A.S., Karelin O.A., Gerasimov R.N. Equal assessment of antibacterial activity of phytopreparations from some species of plants of the genus *Hedysarum* (sem. Fabaceae)//*Fundamental research*. 2011. № 3. Page 210-214.

7. Fedorov Y.S., Kuznetsov P.V., Dry A.S., Minayev K.M. To the phenomenon of comparative study by HPLC method of certain types of biologically active substances in phytopreparations of kopeets *H. neglectum*, *H. theinum*, *H. alpinum*//*Slzunovsky Gazette*. 2010. № 3. Page 215-217.

8. Fedorov Y.S., Kuznetsov P.V., Dry A.S. Peculiarities of chromatography of phytopreparation fractions from the penny forgotten on polysaccharide adsorbent Sepharose CL-4B//*Medicine in Kuzbass*. 2009. № 7. Page 72.

9. Fedorova Yu.S., Dry Ampere-second., Smiths P.V. Sposob of receiving phytomedicines from some types of a kopeechnik (a kopeechnik tea - *Hedysarum theinum*, the kopeechnik forgotten - *Hedysarum neglectum*)//the Patent for the invention of RUS 2402344 04.06.2009.

10. Fedorov Y.S., Kuznetsov P.V., Dry A.S. Comparative analysis by method of gas-liquid mass spectrometry of volatile components of phytopreparations from three species of penny (*H. neglectum*, *H. theinum*, *H. alpinum*)//*Slunovsky Gazette*. 2010. № 3. Page 213-215.

11. Fedorov Y.S., Kulpin P.V. Study of water-alcohol extraction of pericarp fruits *Garcinia mangostana* L. by gas-liquid mass spectrometry//*Medicine in Kuzbass*. 2015. T. 14. No. 4. Page 76-78.

12. Fedorov Y.S. Comparative phytochemical study of certain plant species of the genus *Hedysarum*//Autoreferate dis.. Candidate of Pharmaceutical Sciences: 14.04.02. Samara. 2011. 23 pages.

13. Fedorov Y.S., Suslov N.I., Shaposhnikov K.V., Kulpin P.V. Study of neuropsychopharmacological effects of *Hedysarum alpinum* L. extract//*National health*. 2019. № 3. Page 66-74.

14. Koch C.A *The Quest for Consciousness: A Neurobiological Approach*// Englewood: Roberts & Company Publishers, 2004. 429 p.

15. Nesterova Y.V., Povet'eva T.N., Suslov N.I., Zyuz'kov G.N., Zhdanov V.V., Kul'pin P.V., Shaposhnikov K.V., Fedorova Y.S. Correction of cholinergic abnormalities in mnestic processes with diterpene alkaloid songorine // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018. T. 165. No. 1. Page 10-13.